

## (2) 進行癌 (III, IV 期) に対する維持化学療法 (地固め療法)

- a. SWOG9701 と GOG178 との共同臨床試験<sup>5)</sup>: Markman らはプラチナ製剤とパクリタキセルとの併用療法 5~6 コース施行により臨床的 CR が得られた進行卵巣癌, 卵管癌, 腹膜原発癌を対象とし, 地固め療法としてパクリタキセルを 4 週間隔にて 3 コース行う群と 12 コース行う群にランダム割付して検討した. その結果, median PFS は前者で 21 カ月, 後者で 28 カ月 ( $p=0.0023$ ) と, 有意に 12 コース群の方が予後良好であった. そこで SWOG のデータ・安全性モニタリング委員会が中間解析の時点で, 12 コース群の方が有意に PFS が良好であるとしてこの研究の終了を勧奨した. しかし OS についてはなお経過観察を継続して判断する必要がある, その結果が待たれる.
- b. その他の統計的有意差が示されたプロスペクティブなランダム化比較試験: Barakat ら<sup>6)</sup> (シスプラチン  $100\text{mg}/\text{m}^2$  とエトポシド  $200\text{mg}/\text{m}^2$  を腹腔内に 4 週間隔で 3 コース投与) や Cure<sup>7)</sup> (PBST を用いたカルボプラチンとシクロホスファミドによる high dose chemotherapy) が地固め療法で有意に予後を改善したと報告している.
- c. 統計学的には有用性が確認されていないランダム化比較試験: Hakes ら<sup>8)</sup> の CAP 療法 (4 週ごとに 5 コース vs. 10 コース施行), Bertelsen ら<sup>9)</sup> の CAP 療法 (4 週ごとに 6 コース vs. 12 コース施行) の報告があるが, いずれもプラチナ製剤の神経毒性, 腎毒性, 嘔吐などの副作用のために完遂率が不良であった. これに対して, パクリタキセルではプラチナ製剤で認められる神経毒性, 腎毒性, 嘔吐, 骨髄抑制の程度が低いので, 地固め療法として長期間にわたり投与する可能性が検討され, 最近では Boruta ら<sup>10)</sup> や Markman ら<sup>5)</sup> のようにパクリタキセルを用いる trial が増えてきている. 現在進行中の試験としては, AGO-GINECO OVAR7 (TJ 療法を 6 コース施行した後にトポテカンを 4 コース投与), EORTC55875 (シスプラチン静注, 4 コース投与群) などがあげられ, その結果が待たれる.

表 12 寛解導入化学療法による寛解後に行う維持化学療法 (地固め療法 consolidation therapy)

著者	発表年	レジメン	結果
Chiara <sup>11)</sup> (GONO)	1995	platinum-based regimen vs. 経過観察	DFS
Barakat <sup>6)</sup>	1998	シスプラチン: $100\text{mg}/\text{m}^2$ , ip + エトポシド: $200\text{mg}/\text{m}^2$ , ip 4 週間隔で, 3 コース vs. 経過観察	DFS*
Boruta <sup>10)</sup>	2002	パクリタキセル毎週投与: $80\text{mg}/\text{m}^2$ vs 経過観察	結果未
Markman <sup>5)</sup> (GOG178/SWOG9701)	2002	パクリタキセル: $175\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 135\text{mg}/\text{m}^2$ , 4 週間隔, 3 vs. 12 コース	DFS*

結果欄は有意差が確認された endpoint.

\*対象群と比較して有意差をもって有効であったことを示す.

その他の地固め療法として大量化学療法 high-dose chemotherapy がある.

DFS: disease-free survival, OS: overall survival

## H. 腹腔内化学療法 intraperitoneal chemotherapy (ip 療法)

現時点では、抗がん剤の腹腔内投与は静脈内投与にとって代わる標準的投与方法ではない(I, C).

### コメント

卵巣癌の腹腔内病変に対して直接高濃度の抗がん剤を接触させることが可能な腹腔内化学療法は、以前よりシスプラチンを中心に検討されてきた<sup>1)</sup>。静脈内投与方法と腹腔内投与方法とのランダム化比較試験の結果が報告されたのは1996年になってからである。

### 付 記

- (1) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験<sup>2)</sup>：卵巣癌III期(残存腫瘍径2cm以下)654例に対してシスプラチン(iv)＋シクロホスファミド(iv)とシスプラチン(ip)＋シクロホスファミド(iv)を投与し検討した。この結果、中間生存期間(41カ月 vs. 49カ月)、死亡リスク(1 vs. 0.76)ともip群の方が有意に良好であった。有害反応に関してもip群が軽微で、聴力障害、顆粒球減少症などは有意に発生頻度が少なく、腹腔内投与方法の優位性を報告している。
- (2) GOG・SWOG・ECOGの共同臨床試験<sup>3)</sup>：卵巣癌III期(残存腫瘍径1cm以下)462例に対してパクリタキセル(iv)＋シスプラチン(iv)とカルボプラチン(iv)2サイクル＋パクリタキセル(iv)＋シスプラチン(ip)を投与し検討した。ip群でPFSの有意な延長(22カ月 vs. 28カ月)とOSの延長(52カ月 vs. 63カ月)を認めたが、毒性も強く、標準的治療としては推奨できないとしている。ip群に高用量のカルボプラチンが付加投与され、シスプラチンの投与量も多いため、ip-iv両群間の抗腫瘍効果と毒性に差が生じるのは当然の結果である。
- (3) GOG172<sup>4)</sup>：卵巣癌III期(残存腫瘍径1cm未満)417例に対し、パクリタキセル(iv)＋シスプラチン(iv)とパクリタキセル(iv)＋シスプラチン(ip)＋パクリタキセル(ip)(day8)を投与し検討した。ip群でPFSが有意に延長(19カ月 vs. 24カ月)と再発リスク(1 vs. 0.73)が有意に低下すると報告している。ただしこの研究でも投与薬剤の用量がip群において高く設定されており、結果を単純に比較して両者の優劣を比較することは困難と思われる。

以上の代表的な腹腔内化学療法における報告に対しては治療成績の解釈が分かれており、一定の見解が得られていない。また、これら比較試験に対してコントロール群が現在の標準治療であるパクリタキセル+カルボプラチンでないということも指摘されている。このほかに、腹膜刺激による腹痛や注入カテーテルの閉塞、局所の炎症、頻度は少ないながらも腸管穿孔など腹腔内投与方法特有の合併症<sup>5) 6)</sup>も存在し、周期的な化学療法を継続していくには管理上の注意が必要である。また、投与薬剤の至適投与量、腫瘍細胞との接触という点で薬剤の均一な拡散が得られるのかなどの問題も残されている。

表 13 腹腔内化学療法の報告

著者(試験名)	症例	薬剤	結果
Alberts <sup>2)</sup> (SWOG8501, GOG, ECOG)	654 例	シスプラチン (iv) 100mg/m <sup>2</sup> +シクロホスファミド (iv) 600mg/m <sup>2</sup> vs. シスプラチン (ip) 100mg/m <sup>2</sup> +シクロホスファミド (iv) 600mg/m <sup>2</sup> , 3 週間隔, 6 コース	MST (月): iv 群 41 vs. ip 群 49
Markman <sup>3)</sup> (GOG114, SWOG, ECOG)	462 例	シスプラチン (iv) 75mg/m <sup>2</sup> +タキソール (iv) 135mg/m <sup>2</sup> vs. カルボプラチン (iv) AUC=2, 4 週間隔, 2 コース →タキソール (iv) 135mg/m <sup>2</sup> +シスプラチン (ip) 100mg/m <sup>2</sup> 3 週間隔, 6 コース	PFS (月): iv 群 22 vs. ip 群 28  OS (月) iv 群 52 vs. ip 群 63
Armstrong <sup>4)</sup> (GOG172)	417 例	タキソール (iv) 135mg/m <sup>2</sup> +シスプラチン (iv) 75mg/m <sup>2</sup> vs. タキソール (iv) 135mg/m <sup>2</sup> +シスプラチン (ip) 100mg/m <sup>2</sup> +タキソール (ip) 60mg/m <sup>2</sup> (day8) 3 週間隔, 6 コース	PFS (月): iv 群 19 vs. ip 群 24

MST: median survival time

### I. その他の化学療法：超大量化学療法 high-dose chemotherapy

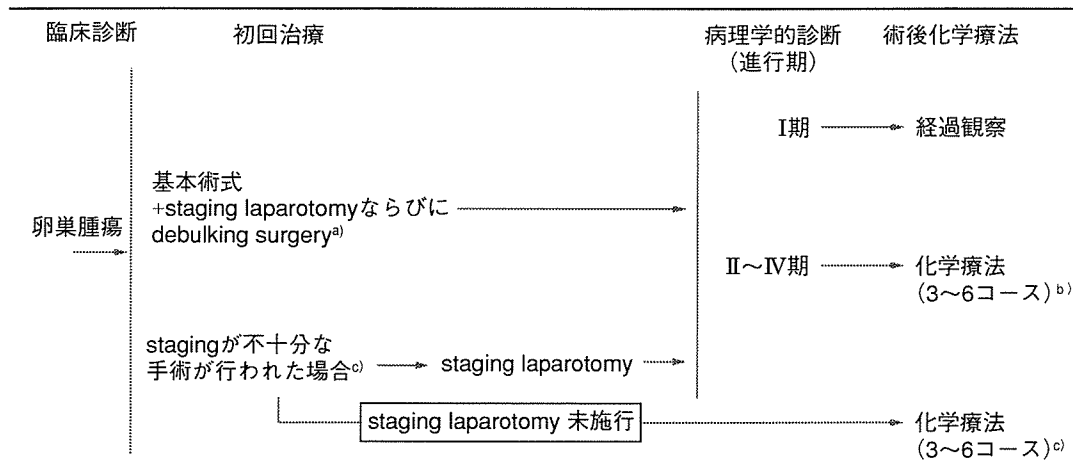
造血幹細胞移植を併用することで通常投与量の5～10倍まで増量が可能とする超大量化学療法をさすが、いずれも治療成績を向上できるとする報告はないといってよい(III, C)。

#### コメント

造血幹細胞輸血による超大量化学療法 high-dose chemotherapy with PBSCT では高い奏効率が報告<sup>1)</sup>されている。本療法での長期予後成績の報告ははまだ少ないが、III, IV 期症例 (n = 20) での4年生存率 62%, 4年無病生存率 57%であったとの報告<sup>2)</sup>, III 期 (n = 46), IV 期 (n = 19) での5年生存率がそれぞれ 58.1%, 33.7%であったとの報告<sup>1)</sup>がある。しかし、本療法の真の有効性を評価するためにはランダム化比較試験が必要である。dose intensity を一定以上に上げることにより治療効果のさらなる増強、つまり投与量の第二の閾値が存在することも否定できないが<sup>3)</sup>, 現時点においては研究的治療の段階といえる<sup>4)</sup>。

## V 境界悪性腫瘍(上皮性)の治療

治療フローチャート



上皮性卵巣腫瘍

- a) 腹腔内の staging laparotomy に関しては卵巣癌に準じる。後腹膜リンパ節の取り扱いに関しては解説参照。妊娠性温存を希望する場合には22ページを参照。
- b) 化学療法（3～6コース）に関しては卵巣癌に準じる。臨床的效果は解説参照。
- c) staging laparotomyが未施行で残存腫瘍の疑いがない場合は経過観察も可能。

### フローチャートの解説

- a) 骨盤内腫瘍の手術に際し、術中迅速組織診断にて境界悪性腫瘍の診断が得られた場合は、卵巣癌に準じて基本術式および staging laparotomy, または primary debulking surgery を行う (III, A')。I期では患側付属器摘出術ならびに腹腔内生検を行い、その後術後化学療法は行わず経過観察とする<sup>1)~4)</sup> (III, B)。II～IV期の場合には術後化学療法を3～6コース行うことが望ましい (III, C)。しかし、術中迅速組織診断での境界悪性腫瘍の診断は困難なことがあり、永久標本での診断が必要である。後腹膜リンパ節生検(郭清)は境界悪性腫瘍(特に粘液性腫瘍)では予後には影響しないとされている<sup>2) 5)</sup> (III, B)。腹腔内所見で腫瘍の卵巣外への進展がみられる場合は卵巣癌と同様に対処する。
- b) 肉眼的に残存腫瘍がある例では、卵巣癌の治療内容に準じて術後化学療法を3～6コース施行することが望ましい (III, C)。しかし、境界悪性腫瘍においては術後補助化学療法の有用性は証明されていない<sup>4) 6)~8)</sup>。
- c) staging が不十分な手術が行われた場合には、再開腹による staging laparotomy を行う (III, B)。再開腹が行われなかった場合は、残存病変の疑いがある場合には術後補助化学療法を3～6コース行うことが望ましい (III, C)。残存腫瘍の疑いがないと判断された場合には化学療法を省略できることもある (III, C)。

## Ⅵ 初回治療後のフォローアップ

### A. 受診間隔 (IV, E)

治療後	～1年	1～2カ月ごと
	～2年	2～3カ月ごと
	～3年	3～4カ月ごと
	～5年	4～6カ月ごと
	5年以降	6～12カ月ごと

### コメント

卵巣癌の初回治療後の最適なフォローアップの間隔については定説がなく，それを決定するだけの科学的根拠も乏しい．一般には治療後5年間は慎重なフォローアップを行う．

### 付 記

- (1) NIH consensus statement では，初回治療後2年以内は3～4カ月ごと，2年以降はそれよりも長い間隔でよいとしている．NCCN のガイドライン<sup>1)</sup>でもほぼ同様である．
- (2) 一方河野ら<sup>2)</sup>は，はじめの2年間は1カ月ごと，その後は2カ月ごととかなり厳格な基準を設けている．
- (3) III, IV 期の進行癌においては，治療後2年以内に再発することが多い．再発症例の再発時期は1年以内がおおよそ20%，2年以内にはおおよそ50%，3年以内でおおよそ60%が再発するとされている<sup>3)</sup>．

## B. 診察・検査項目 (IV, E)

診察, 検査項目	時期
内診, 外診, 問診	毎回
腫瘍マーカー (CA125 など)	毎回
経膈または経腹超音波	3～6 カ月ごと
腹部 CT または MRI	6 カ月ごと (2年以後は 12 カ月ごと)
胸部 X 線	12 カ月ごと
Ga シンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡	適宜

## コメント

卵巣癌の初回治療後のフォローアップ時の最適な診察項目や検査項目を提示するための確固とした科学的根拠を見つけることは困難である。一般には外診・内診・超音波検査を中心とした診察所見と腫瘍マーカー (CA125 など) 測定が推奨される。上記は一つの基準であって、進行期や種々の予後因子, 治療内容などを総合的に考慮して項目や時期を選択すべきである。

## 付 記

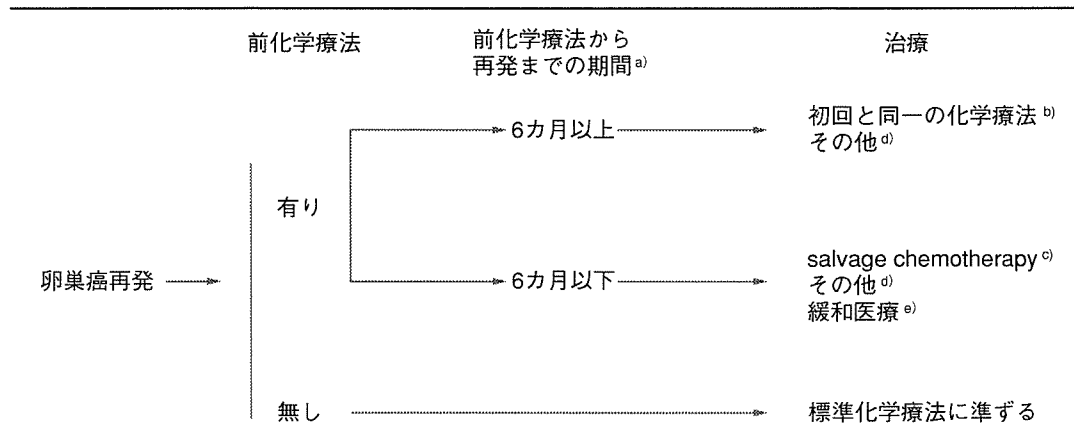
- (1) NIH や NCCN では外診, 内診を中心とした診察所見と CA125 (腫瘍マーカー) 測定を推奨している。この二つは最も基本的で, かつ欠かせない項目と考えられる。
- (2) 超音波検査は, 非侵襲的でかつ外来で簡便に施行できるので, 特に診察で所見がある場合には施行すべき検査である。
- (3) また腹部 CT, MRI, 胸部 X 線も半年～1年に1度はチェックが望ましい。
- (4) 可能なら Ga シンチグラム, 骨シンチグラム, IVP, 腹腔鏡検査なども必要に応じて施行する。

## 「CA125 について」

- (1) CA125 は非粘液性上皮性卵巣癌の最も感度の高いマーカーであり, 再発の発見にも有用である。
- (2) 35U/ml をカットオフ値とすると, 再発例の 80%以上が陽性を示す<sup>4)～6)</sup>。
- (3) 卵巣癌患者では原則として両側付属器摘出がなされていることが多く, 閉経後婦人と同様のカットオフ値を採用すべきとの意見が多い<sup>7)～10)</sup>。Gard and Houghton<sup>8)</sup>や Sugiyama ら<sup>10)</sup>はおのおの 15U/ml, 16U/ml をカットオフ値とすべきとしている。
- (4) CA125 値の経時的変化をみることにより再発の早期診断をしようとする試みもある<sup>6) 11)</sup>。1カ月に 25U/ml 以上の値の上昇がみられる症例<sup>6)</sup>, 2回以上連続上昇のみられる症例<sup>11)</sup>で再発が強く疑われるとする報告がある。

## Ⅶ 再発卵巣癌の治療

### 治療フローチャート



#### フローチャートの解説

##### a) プラチナ製剤に対する感受性

再発卵巣癌の治療は、一般的に初回治療においてプラチナ製剤を key drug とした化学療法が施行された症例が対象となる事から、初回化学療法終了後から再発までの期間 (platinum-free interval : PtFI) が化学療法薬剤選択の key point となる。PtFI が長期間であるほど二次化学療法の奏効性が高いとされており、一般的に初回化学療法終了後6カ月以内の再発腫瘍はプラチナ製剤抵抗性と判定される<sup>1) 2)</sup>。なおタキサン製剤についても同様に評価される<sup>3)</sup>。

##### b) プラチナ感受性再発卵巣癌に対する化学療法

初回化学療法終了時から6カ月以上が経過したプラチナ製剤感受性腫瘍の治療に対しては、原則的に初回化学療法と同一レジメンを用いた化学療法またはプラチナ製剤とタキサン系抗がん剤の併用療法が推奨される<sup>3)~6)</sup> (II, A)。



## c) salvage chemotherapy (Ⅲ, C)

プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法。前化学療法治療後6カ月未満の再発卵巣癌に対する各種化学療法剤の有効性については第2相試験による奏効率の報告にとどまり、これらプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌には以下の salvage chemotherapy が推奨されているが、下記の薬剤投与量ならびに投与間隔は海外報告と本邦における用法用量規定に基づいた目安であり、本邦婦人を対象とした治療では患者の全身状態に応じた変更も必要である。なお有効性が報告されている薬剤で本邦において卵巣癌に保険適応を有するものはカルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンのみである。

現在、本邦で臨床試験のレベルで行われている主な化学療法と一般的用量を示す。

表 14 再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル <sup>7)~10)</sup> パクリタキセル：180～210 mg/m <sup>2</sup> day1/21 日間隔 または パクリタキセル：80 mg/m <sup>2</sup> day1,8,15/21 日間隔
パクリタキセル+カルボプラチン <sup>11)</sup> パクリタキセル：60～80 mg/m <sup>2</sup> day1,8,15 + カルボプラチン：AUC=2 day1,8,15/28 日間隔
ドセタキセル <sup>12)~14)</sup> ドセタキセル：70 mg/m <sup>2</sup> day1/21 日間隔
イリノテカン <sup>15) 16)</sup> イリノテカン：100 mg/m <sup>2</sup> day1,8,15/28 日間隔 <sup>15)</sup> または イリノテカン：300 mg/m <sup>2</sup> day1/28 日間隔* <sup>16)</sup>
エトポシド経口 <sup>17)</sup> (保険適応なし) エトポシド：50 mg/m <sup>2</sup> day1～21/28 日間隔
ジェムシタビン <sup>18)</sup> (保険適応なし) ジェムシタビン：800～1000 mg/m <sup>2</sup> day1,8,15/28 日間隔 <sup>19)</sup>
シスプラチン+エトポシド経口 <sup>20) 21)</sup> (保険適応なし) シスプラチン：60 mg/m <sup>2</sup> day1,8,15 + エトポシド：50 mg/m <sup>2</sup> day1～14/28 日間隔
ドセタキセル+イリノテカン <sup>22) 23)</sup> ドセタキセル：60 mg/m <sup>2</sup> day8 +イリノテカン：60 mg/m <sup>2</sup> day1,8/21 日間隔 <sup>22)</sup> または ドセタキセル：60 mg/m <sup>2</sup> day1 +イリノテカン：200 mg/m <sup>2</sup> day1/21 日間隔* <sup>23)</sup>

\* 海外の報告による用法・用量

## d) その他の治療

## (1) 臨床試験

再発卵巣癌治療の主目的は生存率の改善にあることから、プラチナ感受性、プラチナ抵抗性のいずれの再発卵巣癌患者においても生存率の改善およびQOLの維持を目的として十分に検討され、IRBによって承認された臨床試験が計画されてもよい。

## (2) 放射線療法

再発卵巣癌に対する放射線治療は、主としてプラチナ製剤抵抗性腫瘍、または化学療法抵抗性腫瘍に対して適応される<sup>2)</sup>。その対象は局所再発で全身状態の良好な症例に限定される(III, B)。

## (3) 腫瘍減量手術

再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術が予後を有意に改善するとする明らかな証拠はない。しかし前治療から少なくとも12カ月以上の無病期間を有する症例で、最大残存腫瘍径を1.5cm以下に成しうる場合には、予後改善に寄与するとの報告がある<sup>2)</sup>。再発卵巣癌に対する手術適応は再発癌の評価を十分に行った上で施行する(III, A<sup>3)</sup>。

## e) 緩和医療

再発卵巣癌では患者のQOLの維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきである<sup>24)</sup>(IV, A<sup>3)</sup>。

## 第3章 ■ 胚細胞腫瘍

### I 概 論

卵巣の胚細胞腫瘍 germ cell tumor に関して、日本産科婦人科学会と日本病理学会（1990年）では、WHO 分類に基づき分類し、それぞれさらに良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍に区分している（表 15, 16）。本悪性腫瘍は全卵巣癌の 5% に満たない稀な腫瘍群であるが<sup>1)</sup>、その頻度以上に重要な臨床的事項を有する。第一に、10代から20代の若年層に好発し（中央値は約 18～20歳）、妊娠中や分娩後早期に診断されることがある<sup>2) 3)</sup>。第二に、ほとんどが片側性であり（未分化胚細胞腫では 10% 程度に両側性発生）、早期に発見され早期に適切な治療が行われれば治癒可能である。若年者では標準的に妊孕性温存術が行われ、初回手術後に併用化学療法を行うことで予後は飛躍的に改善してきた。しかし、腫瘍進展が早い本腫瘍では特に早期診断の上、早期治療開始に留意する必要がある。

最も高頻度な未分化胚細胞腫は男性の seminoma に相当し、放射線感受性を有する。奇形腫は、未熟性（特に未熟神経組織の含有）に関して Thurlbeck と Scully によって提唱され Norris により修正された grading system により grade 分類され、再発の危険はこの grade と相関する<sup>4)</sup>。Norris らの検討では、再発率は grade 1 で 18%、grade 2 で 37%、grade 3 で 70% と報告されている<sup>5)</sup>。これら以外の卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌や絨毛癌はさらに稀であるが、悪性度が高い腫瘍群である。また、実際は多くの症例で複数の組織型が混在している。これら混合型胚細胞腫瘍では腫瘍径と組織型が重要な予後因子と報告されており、正確な組織診断のため十分な数の組織切片を作製した上で診断されねばならない<sup>5)</sup>。腫瘍構成成分の 1/3 以上が卵黄嚢腫瘍や絨毛癌または grade 3 の未熟奇形腫でかつ腫瘍径が大きい場合には予後が不良である。一方腫瘍径が 10cm 未満の腫瘍では構成組織成分に関わらず予後は良好とされている<sup>6)</sup>。

典型的な初発臨床症状は骨盤内または腹部腫瘍の触知であり、しばしば腹痛を伴う。卵黄嚢腫瘍や混合型胚細胞腫瘍では約 10% で被膜破綻や出血、茎捻転による急性腹症を呈し、虫垂炎などのほかの急性腹症と誤診され、手術時に初めて診断されることがある<sup>7)</sup>。

腫瘍マーカーとしては AFP、hCG が特異的であり、卵黄嚢腫瘍では AFP が高値を示すことが特徴であるが、未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇がみられる。絨毛癌では特異的に hCG が上昇する。また、未分化胚細胞腫では特異的ではないが LDH がしばしば上昇し、一方で AFP が正常であることが診断に際して重要である。術後の AFP や hCG の持続的な陽性は残存腫瘍の存在を反映し、また、これら腫瘍マーカーの推移は病勢と相関することから、治療効果の判定や経過観察の重要な指標となる。

臨床進行期は上皮性卵巣腫瘍に準じて決定される。卵巣外への進展がみられる場合の主な部位は後腹膜リンパ節や腹膜播種である。

本腫瘍は稀であることからランダム化比較試験は不可能であり、高いエビデンスレベル

に基づいた管理法を構築できない。そのためにエビデンスの質的評価基準 III 以上、推奨の基準 A または B に基づき論文をレビューすることで、現在の標準的管理法として提示する。

表 15 胚細胞腫瘍の組織分類

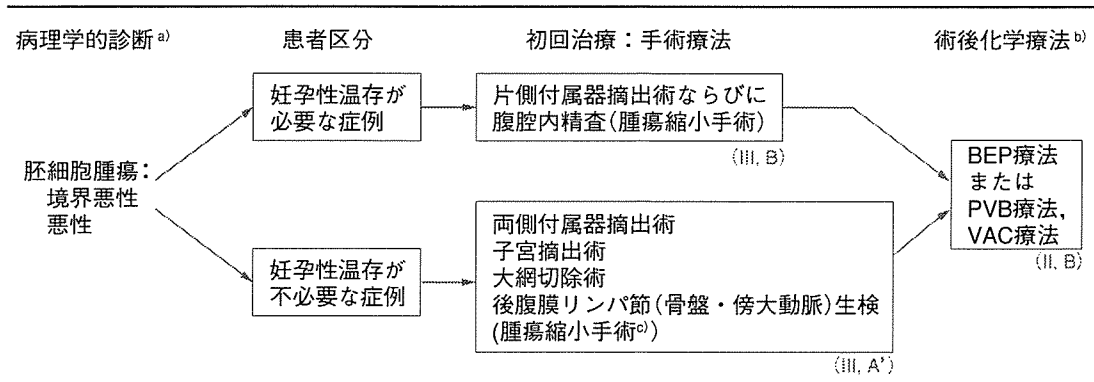
1. 未分化胚細胞腫 dysgerminoma
2. 卵黄囊腫瘍 yolk sac tumor 内胚葉洞腫瘍 endodermal sinus tumor
3. 胎芽性癌 (胎児性癌) embryonal carcinoma
4. 多胎芽腫 polyembryoma
5. 絨毛癌 choriocarcinoma
6. 奇形腫 teratoma
a. 成熟奇形腫
b. 未熟奇形腫 (grade 1～3)
c. 単胚葉性および高度限定型奇形腫
7. 混合型胚細胞腫瘍 mixed germ cell tumor

表 16 胚細胞腫瘍の臨床病理学的分類

良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
成熟嚢胞性奇形腫	未熟奇形腫 (G1,G2)	未分化胚細胞腫
成熟充実性奇形腫	カルチノイド	卵黄囊腫瘍
卵巣甲状腺腫	甲状腺腫性カルチノイド	胎芽性癌 (胎児性癌)
		多胎芽腫
		絨毛癌
		悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫
		未熟奇形腫 (G3)

Ⅱ 胚細胞腫瘍の治療

治療フローチャート



フローチャートの解説

- a) 腫瘍マーカー：AFP, hCG, LDH の測定が必要である。
- b) 未熟奇形腫 (grade 1) I 期と未分化胚細胞腫 Ia 期では省略できる。
- c) 残存腫瘍径と予後との相関は不明である。

### Ⅲ 手術療法

#### A. 初回手術療法

1. 妊孕性温存の必要がある症例では、患側付属器摘出術を行う（Ⅲ，B）。
2. 妊孕性温存の必要性のない症例では、原則的に子宮摘出術と両側付属器摘出術を行う（Ⅲ，A'）。

#### コメント

1. 上皮性卵巣腫瘍に準じて進行期の決定を行う。
2. リンパ節の評価は上皮性卵巣癌に準じるが、完全な郭清術は必要でなく、生検やサンプリングに留める。大網切除術も行うが部分切除や生検に留める。
3. 対側卵巣の不必要な生検は避ける。
4. 基本的に術中迅速病理検査が必要であるが、その診断精度には限界があり、過剰手術にならないように再手術の可能性も含めて術前に十分なインフォームドコンセントを得る。
5. 両側付属器摘出術を行っても子宮を温存すれば、将来的には卵子提供・体外受精・胚移植による懐胎の可能性も残るが、本邦ではまだ認められていない。

#### 付 記

機能温存手術は予後に影響を及ぼさないと考えられ<sup>8)~11)</sup>、若年者では卵巣機能や妊孕性を積極的に温存する手術法を選択する。

##### (1) I, II 期

Ia 期の未分化胚細胞腫と I 期・grade 1 の未熟奇形腫は患(片)側付属器摘出術を施行する<sup>12)</sup>。術後の癒着や卵巣機能不全による不妊症を惹起しかねないので、肉眼的に異常がなければ不必要な生検は避ける<sup>8) 12)</sup>。その他の組織型の I 期 (staging 不適切例を含む) とすべての II 期症例に対しては、通常子宮摘出術と両側付属器摘出術が行われるが、妊孕性温存を要する症例では、患(片)側付属器摘出術に留める。

##### (2) III, IV 期

子宮摘出術、両側付属器摘出術および可及的転移巣摘出術が標準的術式であるが、妊孕性温存を要する症例、または QOL 維持を優先する場合には患(片)側付属器摘出術に留める<sup>8) 11)~13)</sup>。術後早期の化学療法の開始が必要であり、系統的リンパ節郭清術や尿管切除、腸切除といった侵襲の大きな術式は避ける<sup>12)</sup>。

## B. セカンドルック手術

標準的には行わない(Ⅲ, B).

### コメント

進行期にかかわらずSLOの有用性は認められない<sup>12) 14)</sup>.

再発例や難治進行例に対する二次的腫瘍縮小術の意義については議論がある<sup>14) 15)</sup>.

## Ⅳ 化学療法

### A. 初回化学療法

1. BEP 療法（ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン）が標準的治療である（Ⅱ, B）。
2. プラチナ製剤はシスプラチンを用いる（Ⅱ, B）。
3. 投与コース数に関しての確立されたコンセンサスはない。

一般的に、完全摘出例には腫瘍マーカーが陰性化していれば3コースで終了し、不完全摘出例にはマーカー陰性化後さらに1～2コースを追加することがある（Ⅳ, E）。

#### BEP 療法

ブレオマイシン：30mg/body 静注，day2, 9, 16

エトポシド：100mg/m<sup>2</sup> 静注，day1～5

シスプラチン：20mg/m<sup>2</sup>， 静注（1時間投与），day1～5

3週間隔で3コースまたはそれ以上

#### コメント

1. 未分化胚細胞腫Ⅰa期と未熟奇形腫（gradeⅠ）Ⅰ期では省略できる。
2. ブレオマイシンによる肺障害を考慮し、その投与量やコース数を適宜変更する必要がある。
3. 放射線療法は化学療法が施行できない未分化胚細胞腫症例に限る。

付 記：化学療法の変遷（表17）

胚細胞腫瘍に対する術後化学療法として、1970年初期にVAC療法（ビンクリスチン+アクリノマイシンD+シクロホスファミド）の有効性が示され<sup>15)～20)</sup>、その後精巣腫瘍に用いられているPVB療法（シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン）が標準的治療法とされた<sup>21)～24)</sup>。さらに、無病生存率や末梢神経障害の比較よりビンブラスチンをエトポシドに置き換えたBEP療法が最も標準的なレジメンとなった<sup>25)～28)</sup>。本腫瘍における化学療法の進歩は、胚細胞腫瘍の発生が卵巣の約10倍と高頻度である精巣での治療成績によるところが大きい。精巣胚細胞腫瘍ではランダム化比較試験結果にてPVBよりBEPが<sup>25)</sup>、EPよりBEPの方が良好である<sup>29)</sup>。また、シスプラチン併用とカルボプラチン併用との比較試験では両群間の奏効率に差がないものの、シスプラチン併用群の無病生存率が優れていたことにより、胚細胞腫瘍での標準的プラチナ製剤は上皮性卵巣腫瘍の場合と異なりシスプラチンである<sup>30)</sup>。



表 17 胚細胞腫瘍の化学療法の変遷

報告者	報告年	対象	症例数	レジメン	成績
Slayton <sup>16)</sup>	1978	非未分化胚細胞腫瘍 (進行期・再発)	16	VAC	奏効率 50%
Gershenson <sup>17)</sup>	1983	内胚葉洞腫瘍	22	VAC	奏効率 73%
Slayton <sup>18)</sup>	1985	胚細胞腫瘍(残存腫瘍あり)	22	VAC	再発率 68%
Gershenson <sup>19)</sup>	1985	非未分化胚細胞腫瘍	80	VAC	奏効率 70% I期 86%, II期 57%, III期 50%, IV期 0%
Gershenson <sup>20)</sup>	1986	未熟奇形腫	21	VAC	奏効率 86%
Einhorn <sup>21)</sup>	1977	播種性精巣癌	50	PVB	奏効率 100%
Taylor <sup>22)</sup>	1985	胚細胞腫瘍(混合型含む)	14	PVB	奏効率 100%
Williams <sup>23)</sup>	1989	非未分化胚細胞腫瘍 (残存腫瘍あり)	35	PVB (+ VAC/EP)	奏効率 74%
Kumar <sup>24)</sup>	1993	胚細胞腫瘍(進行期・再発)	17	PVB	奏効率 70.5%
Williams <sup>25)</sup>	1987	播種性精巣胚細胞腫瘍	261	PVB vs. BEP	BEPで毒性少なく, 無病生存率良好(61% vs. 77%)
Gershenson <sup>26)</sup>	1990	胚細胞腫瘍	26	BEP	無病生存率 96%
Williams <sup>27)</sup>	1991	未分化胚細胞腫	20	PVB/BEP (+ VAC)	奏効率 91%
Williams <sup>28)</sup>	1994	胚細胞腫瘍	93	BEP	無病生存率 98%
Wit <sup>29)</sup>	1997	非精上皮性精巣胚細胞腫瘍	395	EP vs. BEP	奏効率 87% vs. 95%

## B. 再発例に対する化学療法

シスプラチンにイホスファミド、エトポシド、パクリタキセル、ビンブラスチンなどを併用した3剤併用療法、骨髄移植や末梢血幹細胞移植下での大量化学療法 high-dose chemotherapy などより選択することが望ましい(III, C)。

### コメント

精巣原発が大多数を占める胚細胞腫瘍再発例での治療成績を参考にするとシスプラチンを含む初回治療後に再発した症例に対し、VeIP療法またはVIP療法と腫瘍減量手術との組み合わせで、20～30%の長期無病生存率が得られている<sup>31)32)</sup>。さらに、骨髄移植や末梢血幹細胞移植下でのカルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミドまたはイホスファミドを用いた大量化学療法 high-dose chemotherapy も施行されており、20～50%の長期無病生存率が得られている<sup>33)～35)</sup>。

初回化学療法終了後6週以降の再発例(感受性腫瘍)に対してはさらなる cisplatin-based chemotherapy として VeIP療法が推奨される<sup>8)</sup>。化学療法開始6週以内の無効例または再発例(抵抗性腫瘍)に対しては high-dose chemotherapy が治療の選択肢の一つとされるものの、その奏効率は低い<sup>8)</sup>。近年、パクリタキセルを用いた first-line salvage または second-line salvage chemotherapy が施行され、TIP療法の有効性が報告されている<sup>36)</sup>。また TIP + high-dose chemotherapy (カルボプラチン, エトポシド)も試みられている<sup>37)</sup>。

以上、化学療法の実際の投与方法については、表18にまとめた。

表 18 胚細胞腫瘍(再発例を含む)の化学療法

レジメン・薬剤	投与量	投与スケジュール
<b>BEP 療法</b>		
ブレオマイシン	30mg/body	静注, day 2, 9, 16
エトポシド	100mg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食 500ml	点滴静注, day 1~5 3 週間隔
<b>VAC 療法</b>		
<u>14 歳以上</u>		
ビンクリスチン	1.5mg/m <sup>2</sup> (最高 2.0mg)	静注, weekly, 8~12weeks
アクチノマイシン D	300 μg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シクロホスファミド	150mg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5 4 週間隔
<u>13 歳以下</u>		
ビンクリスチン	2.0mg/m <sup>2</sup>	静注, weekly, 8~12weeks
アクチノマイシン D	400 μg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5 4 週間隔
<b>PVB 療法</b>		
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食 500ml	点滴静注, day 1~5
ビンブラスチン	0.15mg/kg	静注, day 1~2
ブレオマイシン	20mg/m <sup>2</sup>	静注, day 2, 9, 16 3 週間隔
<b>VIP 療法</b>		
エトポシド	75mg/m <sup>2</sup>	点滴静注, day 1~5
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食 500ml	点滴静注, day 1~5 3 週間隔
<b>VeIP 療法</b>		
ビンブラスチン	0.11mg/kg	静注, day 1~2
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食 500ml	点滴静注, day 1~5 3 週間隔
<b>TIP 療法</b>		
パクリタキセル	175~250 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注, day 1
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 2~6
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食 500ml	点滴静注, day 2~5 3 週間隔

注) 欧米での投与量であることを留意して施行する.

## C. 化学療法による後障害

### 1. 卵巣機能と妊孕性

3～4コースの初回治療による卵巣機能障害は少ない(Ⅲ, B)。

#### コメント

多くの抗がん剤により卵巣皮質の線維化と卵胞数の減少および卵胞成熟障害をきたすことが組織学的に証明されている<sup>38)</sup>。臨床的にもシクロホスファミドは卵巣毒性が強いことで知られているが、一般に治療開始時の患者の年齢、使用薬剤、蓄積投与量、投与期間が卵巣機能に影響を及ぼす因子として重要である。ただし、VAC療法やシスプラチンを含んだPVB療法、BEP療法での初回治療による卵巣機能障害は少ないと報告され、実際に治療後に妊娠し健常児を得た報告も少なくない<sup>39)～45)</sup>。

### 2. 二次発癌

エトポシド投与により急性白血病と骨髄異形成の発生率が増大する(Ⅲ, B)。

#### コメント

卵巣胚細胞腫瘍での多数例を対象とした報告はないが、精巣胚細胞腫瘍では初回治療として3～4コースのBEP療法(エトポシド2,000mg/m<sup>2</sup>)を受けた348例中2例がエトポシドに関連した白血病に罹患し、一方3コース(エトポシド1,500mg/m<sup>2</sup>)の投与を受けた67例では発症はなかったと報告されている<sup>46)</sup>。さらにBEP療法を受けた精巣胚細胞腫瘍212例中4例が急性白血病に、1例が骨髄異形成に罹患したとの報告もある<sup>47)</sup>。PVB療法を受けた127例ではこれらの合併症はみられておらず、エトポシド2,000 mg/m<sup>2</sup>未満の投与例130例では発症がないことから、エトポシド2,000 mg/m<sup>2</sup>が二次発癌発症の閾値と考えられている<sup>47)</sup>。

#### 付 記

- (1) 上皮性卵巣腫瘍においても同様に化学療法後の二次発癌の危険性が報告されている<sup>48)</sup>。
- (2) 生殖補助技術の進歩により今後、悪性腫瘍を治療する前に患者の配偶子(精子・卵子)を凍結保存し、治療後に妊娠を試みる事例も増加することが考えられる。参考までに卵子・卵巣機能に悪影響を与える抗がん剤のリスク別分類を掲載した(表19)。